

**No English title available.**

Patent Number: FR2160719

Publication date: 1973-07-06

Inventor(s):

Applicant(s): DELALANDE SA

Requested Patent: ☐ FR2160719

Application Number: FR19710041856 19711123

Priority Number(s): FR19710041856 19711123

IPC Classification: A61K27/00; C07D49/00; C07D63/00; C07D99/00

EC Classification: C07D235/12

Equivalents:

---

**Abstract**

---

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

11 N° de publication :  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction).

2.160.719

21 N° d'enregistrement national.

71.41856

(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

22 Date de dépôt ..... 23 novembre 1971, à 15 h 49 mn.

41 Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 27 du 6-7-1973.

51 Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 07 d 49/00, 63/00, 99/00.

71 Déposant : Société anonyme dite : DELALANDE S.A., résidant en France.

73 Titulaire : *Idem* 71

74 Mandataire : Cabinet Malémont, 103, rue de Miromesnil, Paris (8).

54 Dérivés du (benzimidazolyl-2')-1 propanol-1'.

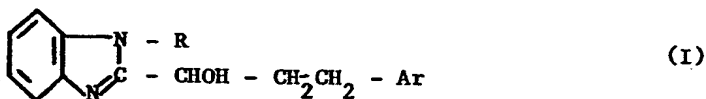
72 Invention de : Claude Fauran, Jeannine Éberle, Albert-Yves Le Cloarec, Guy Raynaud et  
Nicole Dorme.

33 32 31 Priorité conventionnelle :

La présente invention a pour objet des dérivés du (benzimidazolyl-2')-1 propanol-1, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

Les dérivés selon l'invention répondent à la formule :

5

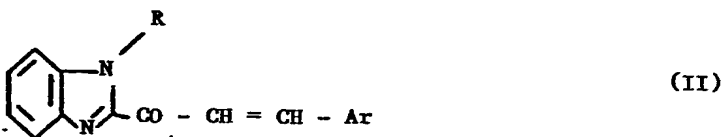


dans laquelle :

R est un atome d'hydrogène ou un groupement  $\beta$ -hydroxy éthyle, et

10 Ar est soit un noyau phényle simple ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène (F, Cl) ou groupements méthoxy, soit un reste hétérocyclique choisi parmi les suivants : thiényl-2 et furyl-2 .

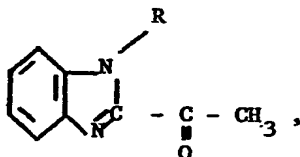
Le procédé de préparation selon l'invention consiste en une réduction par le complexe borohydrure de sodium-pyridine en milieu alcoolique, des céto-  
15 nes éthyléniques de formule :



20

dans laquelle R et Ar ont la même signification que dans la formule I, la réduction étant suivie d'une salification par l'acide maléique des composés de formule I, dans le cas où R signifie H.

Les cétones de formule II sont obtenues par cétoilisation, suivie d'une  
25 déshydratation d'un aldéhyde de formule ArCHO et d'une cétone de formule:



30

les radicaux Ar et R de ces formules ayant la même signification que dans la formule I. On rappelle que, dans le cas où R signifie le groupement  $\beta$  hydroxy-éthyle, l'acétyl-2 ( $\beta$  hydroxyéthyle)-1 benzimidazole est obtenu par condensation de l'oxyde d'éthylène sur l'acétyl-2 benzimidazole.

35 Pour illustrer l'invention, on donne à titre d'exemple la préparation du (benzimidazolyl-2')-1 phényl-3 propanol-1 de n° de code 71 98.

A une solution de 0,1 mole de cinnamoyl-2 benzimidazole et de 0,4 mole de pyridine dans 220 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute quelques gouttes de soude concentrée puis, en 20 minutes environ, 0,4 mole de borohydrure de sodium en poudre. On rajoute 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol pour solubiliser tous les réactifs, puis on chasse l'éthanol et reprend le résidu d'évaporation par l'acétate d'éthyle. On lave

alors à l'eau, sèche sur sulfate de sodium.

Par évaporation du solvant et recristallisation dans le butanol du solide obtenu, on obtient le produit recherché avec 63 % de rendement.

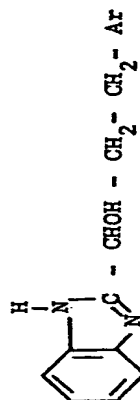
Point de fusion : 184°C

5 Formule brute :  $C_{16}H_{16}N_2O$

Analyse élémentaire :	C	H	N
Calculé % :	76,16	6,39	11,10
Trouvé % :	76,34	6,43	11,26

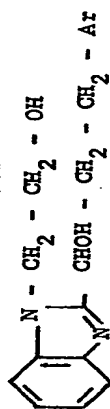
10 Les composés répertoriés dans les tableaux I et II suivants ont été préparés selon le même mode opératoire que celui de l'exemple 1.

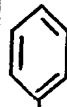





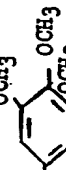
TABLEAU I



Numéro de code	Ar	Forme	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE					
							Calculé (%)			Trouvé (%)		
							C	H	N	C	H	N
7198			C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	252,30	184	63	76,16	6,39	11,10	76,34	6,43	11,26
		maléate	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	368,38	165	89	65,21	5,47	7,61	65,34	5,32	7,65
71114			C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O	286,75	214	75	67,01	5,27	9,77	67,03	5,33	9,89
		maléate	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	402,82	215	78	59,63	4,75	6,95	59,67	4,67	7,11
71124			C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	282,33	163	70	72,32	6,43	9,92	72,52	6,40	10,00
		maléate	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	398,40	200	82	63,31	5,57	7,03	63,38	5,45	7,00
71192			C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	321,20	174	63	59,83	4,39	8,72	59,79	4,31	8,92
		maléate	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	437,27	189	93	54,93	4,15	6,41	55,05	4,03	6,59
7167			C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	242,27	150	60	69,40	5,82	11,56	69,40	6,02	11,45
		maléate	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	358,34	163	75	60,33	5,06	7,82	60,55	5,06	7,76
71115			C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	258,33	160	45	65,09	5,46	10,84	65,11	5,41	10,98
		maléate	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	374,41	174	94	57,74	4,85	7,48	57,86	4,77	7,67

TABLEAU II



Numéro de code	Ar	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE					
						Calculé (%)			Trouvé (%)		
						C	H	N	C	H	N
7109		$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	296,36	170	77	72,95	6,80	9,45	73,04	6,74	9,63
71248		$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$	330,80	172	50	65,35	5,79	8,47	65,44	5,80	8,36
71239		$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	326,38	164	67	69,92	6,79	8,58	69,97	6,59	8,72
7170		$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	286,32	132	62,5	67,11	6,40	9,78	67,00	6,44	9,86
7154		$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	302,39	163	55	63,55	6,00	9,26	63,66	6,11	9,36
7151		$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$	314,34	155	60	68,77	6,09	8,31	68,93	6,04	8,94
7166		$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$	386,43	141	48	65,27	6,78	7,25	65,10	6,67	7,33

Les composés de formule I ont été testés chez l'animal de laboratoire et ont montré des propriétés analeptiques respiratoires, spasmolytiques, analgésiques, antiinflammatoires, vasodilatatrices et hypotensives.

1°) Propriétés analeptiques respiratoires

Les composés de formule I, administrés par voie intraveineuse au cobaye anesthésié, sont capables de s'opposer à la dépression respiratoire provoquée par la morphine.

A titre d'exemples, les résultats obtenus avec différents composés de formule I sont indiqués dans le tableau III ci-après :

TABLEAU III

N° de code du composé testé	Dose administrée (par voie intraveineuse)	Pourcentage d'augmentation de la fréquence respiratoire du cobaye anesthésié (%)
71 192	5 mg/kg	75
71 115	2,5 mg/kg	100
71 124	2,5 mg/kg	90
71 67	2 mg/kg	100

2°) Propriétés spasmolytiques

Les composés de formule I, introduits dans le milieu de survie, sont capables de s'opposer à l'action contracturante du chlorure de baryum sur le duodénum isolé de rat. Cette activité est appréciée en prenant la papavérine pour étalon.

A titre d'exemples, l'activité spasmolytique des composés n° 71 192, 71 124, 71 98 et 71 67 équivaut à la moitié de celle de la papavérine, l'activité du composé n° 71 54 équivalant, quant à elle, à celle de la papavérine.

3°) Propriétés analgésiques

Les composés de formule I, administrés par voie orale chez la souris sont capables de réduire le nombre des étirements douloureux consécutifs à l'injection intrapéritonéale d'acide acétique.

A titre d'exemples, les pourcentages de diminution du nombre des étirements douloureux obtenus par l'administration de 100 mg/kg/PO, s'agissant des composés n° 71 114, 71 54, 71 239, 71 248, 71 09, 71 66 et 71 51 sont respectivement de : 80 %, 75 %, 60 %, 50 %, 50 %, 50 % et 60 %.

4°) Propriétés antiinflammatoires

Ces propriétés se traduisent par une diminution de l'oedème local provoqué par l'injection sous-plantaire d'un agent phlogogène tel la carraghénine

chez le rat à la suite de l'administration orale des composés de formule I.

A titre d'exemple, on obtient 55% de diminution d'un oedème sous-plantaire par administration de 100 mg/kg/PO de composé n° 71 51.

#### 5°) Propriétés vasodilatatrices

5 Les composés de formule I sont capables d'augmenter le débit des vaisseaux coronaires du coeur isolé de cobaye lorsqu'ils sont ajoutés au liquide de perfusion de cet organe.

A titre d'exemples, les résultats obtenus avec différents composés de formule I sont indiqués dans le tableau IV suivant :

10 TABLEAU IV

N° de code du composé testé	Dose introduite dans le liquide de perfusion	Pourcentage d'augmentation du débit du coeur isolé de cobaye (%)
71 115	2,5 µg/ml/mn	45
71 98	2,5 µg/ml/mn	33
71 70	1 µg/ml/mn	30
71 66	1 µg/ml/mn	35

#### 6°) Propriétés hypotensives

Administrés par voie intraveineuse chez le rat anesthésié, les composés de formule I provoquent un abaissement de la pression artérielle.

A titre d'exemples, les résultats obtenus avec différents composés de formule I sont indiqués dans le tableau V suivant :

25 TABLEAU V

N° de code du composé testé	Dose administrée (par voie intraveineuse)	Pourcentage de réduction de la pression artérielle du rat anesthésié (%)	Durée de l'effet (mn)
71 70	2 mg/kg	60	30
71 239	2 mg/kg	50	30
71 09	2 mg/kg	30	45

35 Les composés de formule I ont une faible toxicité, comme le montre le tableau VI suivant :



TABLEAU VI

	N° de code du composé testé	Dose administrée (par voie orale)	Pourcentage de mortalité
5	71 192	2 g/kg	0
	71 114	2 g/kg	0
	71 115	2 g/kg	≈ 50
10	71 124	2 g/kg	≈ 50
	71 98	2 g/kg	0
	71 67	375 mg/kg	≈ 50
15	71 54	2 g/kg	0
	71 70	450 mg/kg	≈ 50
	71 239	2 g/kg	0
20	71 248	2 g/kg	0
	71 09	2 g/kg	0
	71 66	2 g/kg	0
25	71 51	2 g/kg	0

Comme il ressort de la comparaison des valeurs indiquées au tableau VI, aux valeurs citées dans les exemples d'illustration des propriétés pharmacologiques, l'écart entre les doses pharmacologiquement actives et les doses léthales est suffisamment important pour permettre l'utilisation des composés de formule I en thérapeutique.

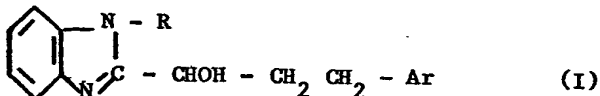
Les composés de formule I sont indiqués dans le traitement des insuffisances respiratoires, des spasmes d'origines diverses, des douleurs inflammatoires et autres, des insuffisances circulatoires et des hypertension.

Ils seront administrés par voie orale sous forme de comprimés, dragées, gélules contenant 5 à 500 mg de principe actif (1 à 5 prises par jour), par voie parentérale sous forme d'ampoules injectables contenant 1 à 100 mg de principe actif (1 à 2 prises par jour) et par voie rectale sous forme de suppositoires contenant 5 à 300 mg de principe actif (1 à 2 prises par jour).

REVENDEICATIONS

1.- A titre de produits industriels nouveaux, les dérivés du (benzimidazolyl-2')-1 propanol-1 de formule:

5



dans laquelle :

R est un atome d'hydrogène ou un groupement  $\beta$ -hydroxy éthyle, et

10

Ar est soit un noyau phényle, simple ou substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène (F, Cl) ou groupements méthoxy, soit un reste hétérocyclique choisi parmi les suivants : thiényl-2 et furyl-2.

2.- Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R est l'hydrogène.

15

3.- Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R est le groupe  $\beta$  hydroxy éthyle.

4.- Composé selon l'une des revendications 2 et 3, caractérisé en ce que Ar est le radical phényle.

20

5.- Composé selon l'une des revendications 2 et 3, caractérisé en ce que Ar est un radical p. halogénophényle ou p.m. halogénophényle, l'halogène étant choisi parmi le fluore et le chlore.

6.- Composé selon l'une des revendications 2 et 3, caractérisé en ce que Ar est un radical p.méthoxyphényle ou m.p. triméthoxyphényle.

25

7.- Composé selon l'une des revendications 2 et 3, caractérisé en ce que Ar est un radical furyl-2.

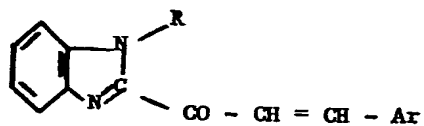
8.- Composé selon l'une des revendications 2 et 3, caractérisé en ce que Ar est un radical thiényl-2.

30

9.- A titre de médicaments plus particulièrement utilisables dans le traitement des insuffisances respiratoires, des spasmes viscéraux, des douleurs inflammatoires, des insuffisances circulatoires et des hypertensions, les dérivés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

10.- Procédé de préparation des dérivés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en une réduction par le complexe borohydrure de sodium-pyridine en milieu alcoolique des cétones éthyléniques de formule :

5



(II)

dans laquelle R et Ar ont la même signification que dans la formule I, la réduction étant suivie d'une salification par l'acide maléique des composés de formule I, dans le cas où R signifie H.